Die Umkehr einer Opiat-Narkose mit Hilfe eines gemischt-wirkenden Opiat-Agonisten-Antagonisten dargestellt am Beispiel von Fentanyl-Nalbuphine

- Eine Studie am Menschen-

vorgelegt von

Helena Chariat

1983

Aus der Abteilung für Anästhesiologie der
Universität Düsseldorf
(Direktor: Professor Dr. med. Zindler)

Die Umkehr einer Opiat-Narkose mit Hilfe eines gemischt-wirkenden Opiat-Agonisten-Antagonisten dargestellt am Beispiel von Fentanyl-Nalbuphine

- Eine Studie am Menschen-

Inauguraldissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Helena Chariat

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
gez.:Prof.Dr.Brüster

1.Berichterstatter
gez.:Priv.-Doz.Dr.Freye

2.Berichterstatter
gez.:Priv.-Doz.Dr.Palomba

Diese Dissertation widme ich
in Liebe und Dankbarkeit
meinem verstorbenen Vater

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543915_0023

Zusammenfassung:

Eine reine Opioid-Narkose beinhaltet für den Patienten in der postoperativen Phase die Gefahr einer sogenannten "Remorphinisierun wobei in der Folge eine zentral induzierte Atemdepression auftreten kann. Wirksame Opiatantagonisten, wie z.B. das Naloxon, weisen neben einer induzierten sympathischen Hyperaktivität und den daraus resultierenden Kreislaufeffekten eine nur kurze Wirkdauer auf.

Ein neuerer Abkömmling von Naloxon, das Nalbuphine, hat pharmakologisch eine nur 0,04 mal so wirksame antagonistische Potenz wie Naloxon bei einer gleichzeitigen analgetischen Wirkstärke, die etwa 11mal der von Pentazocin entspricht. Wegen dieser gemischten agonistischen-antagonistischen Eigenschaften scheint die Substanz geeignet zu sein, die sekundären Nebenwirkungen einer Opioidnarkose wie Atemdepression und Bewußtlosigkeit aufzuheben bei gleichzeitiger Vermittlung analgetischer Wirkqualitäten.

Bei 15 Patienten (medianes Alter 40,9 Jahre), die sich orthopädischen Operationen unterziehen mußten, wurde nach einer Fentanyl-Narkose (10 µg/kg/min) Nalbuphine (0,1 mg/kg) zur Antagonisierung injiziert.

Im Vergleich zum wachen Kontrollwert war die Empfindlichkeit des Atemzentrums auf CO_2 unter Rückatmungsbedingungen in der 15.Minute nach Injektion durch eine Rückkehr zum Ausgangswert charakterisiert. Die folgende Periode (30.-45. und 60.Minute post injectionem) erbrachte einen Anstieg bis zu 20 % über dem wachen Ausgangswert.

Die Ansprechschwelle des Atemzentrums auf CO_2-Reiz, d.h. das Atemminutenvolumen auf einen erhöhten PCO_2 von 60 Torr, ergab nach anfänglicher Normalisierungstendenz in der Folgezeit noch eine Verringerung um fast 22 %.

Diese Rechtsverschiebung ist nicht als atemdepressorische Wirkung zu interpretieren,sondern als zentral-sedierender Effekt, wie er auch den Sedativa innewohnt, zu erklären. Letzteres wurde im EEG-Power Spektrogramm nachgewiesen, wo im Vergleich zur Narkose mit hohem Delta- (0,25-4 Hz) und Theta-(4-8 Hz) Anteil und niedrigem Leistungsniveau im Alpha-(8-12 Hz), $Beta_3$-(20-25 Hz) und $Beta_4$-(25-32 Hz) Bereich Nalbuphine eine Umkehr bewirkte. Dieser Effekt ist als Weckreaktion zu werten, während die nach der 45.Minute vorherrschende sedierende Komponente wieder eine Zunahme der Leistung in Delta und einen Abfall in $Beta_3$ und $Beta_4$ zu Folge hatte.

Nalbuphine bewirkt ebenfalls Kreislaufeffekte, indem sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz noch bis zur 45.Minute nach Injektion um 17 % respektive um 10 % im Vergleich zum wachen Kontrollwert erhöht sind. Diese Anstiege sind als mäßige sympathische Aktivitätssteigerung zu interpretieren. An Nebenwirkungen war besonders eine Sedierung bei über der Hälfte aller Probanden augenfällig, eine Wirkung, die für den postoperativen Verlauf als wünschenswert angesehen werden kann. Die postoperative Analgesie wurde von fast allen Patienten als ausreichend angesehen.

Nalbuphine stellt nach der vorliegenden Untersuchung eine neue Indikation dar, eine Opioidnarkose zu antagonisieren und gleichzeitig eine postoperative Analgesie sicherzustellen.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	3
2.	Pharmakologisches Profil des gemischt wirkenden Agonisten-Antagonisten Nalbuphine	6
3.	Fragestellung der Studie	8
3.1	Wirkung auf Atmung	8
3.2	Wirkung auf Kreislauf	8
3.3	Cortikale Wirkeffekte (EEG)	8
3.4	Zentralnervöse Funktionsleistung	9
3.5	Nebenwirkungen	9
4.	Methodik	11
4.1	Probanden	11
4.2	Meßparameter	13
4.2.1	Atemvariable	13
4.2.2	Kreislaufparameter	14
4.2.3	Hirnelektrische Aktivitäten (EEG)	15
4.2.3.1	Technik der EEG-Ableitung	15
4.2.3.2	Funktionsweise des EEG-Analysators	18
4.3	Versuchsablauf	18
4.4	Datenanalyse	19
5.	Ergebnisse	21
5.1	Die CO_2-Antwortkurve unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose	21
5.2	Die Kreislaufvariablen unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose	26
5.3	Die EEG-Power-Spektren unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose	28
5.4	Mnestische Leistung und Nebeneffekte unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose	31

		Seite
6.	Diskussion der Ergebnisse	34
6.1	Die Umkehr der opioid-bedingten Atemdepression durch Nalbuphine	34
6.2	Stimulierung der Kreislaufparameter durch Nalbuphine	36
6.3	Umkehr der opioid-bedingten Bewußtseinseinschränkung durch Nalbuphine	37
7.	Kritische Wirkung der gewonnenen Ergebnisse	41
8.	Literaturverzeichnis	44

1. Einleitung:

Opiat-Alkaloide, ihre synthetischen und semi-synthetischen Analoga, haben in der vergangenen Dekade zunehmend auch intraoperativ Verwendung in der Anästhesie gefunden (Löwenstein et al 1969, Hasbrough 1970, Stanley et al 1979, Arens et al 1972, Stoelting und Gibbs 1973).

Ursächlich dafür dürfte die Tatsache sein, daß diese Substanzgruppe kaum Nebenwirkungen auf die inneren Organe, insbesondere Herz-Kreislauf, Leber und Niere ausübt (Flacke 1965, Osheimer et al 1975, Vasco et al 1966, Bidwai et al 1975).

Nach der anfänglichen Verwendung hoher Dosen von Morphin als Basis-Narkotikum (1-3 mg/Kg), insbesondere für Operationen am offenen Herzen (Löwenstein et al 1969, Hasbrough 1970, Stanley et al 1979, Arens et al 1972, Löwenstein 1971, Stanley et al 1974, Stoelting und Gibbs 1973), wurde offenbar, daß Morphin in der Lage ist, eine histaminbedingte allergische Reaktion mit Vasodilatation und Hypotonie während der Narkose zu induzieren. Diese Vasodilatation hatte zur Folge, daß vermehrt Volumen zugeführt werden mußte.

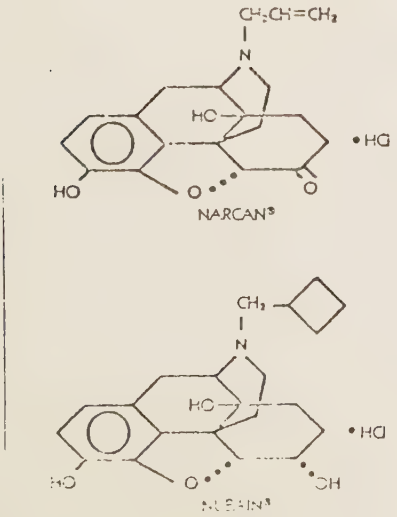
Ein weiteres Opioid, das Fentanyl, zeigte gegenüber dem Morphin jedoch keine derartigen Nebenwirkungen, so daß diese Substanz in letzter Zeit vorzugsweise angewendet wurde (Bovill und Sebel 1980, Stanley at al 1979, Freye 1974). Selbst die hierbei verwendeten hohen Dosen (50-100 µg/kg) beeinträchtigten kaum das cardio-vaskuläre System (Freye 1974, Lin et al 1976, Stanley et al 1978, 1979).

Fentanyl weist jedoch neben seiner großen analgetischen Potenz (200-300 mal Morphin, von Bever at al 1976) eine lange terminale Eliminationszeit von 100-400 Minuten auf (Murphy et al 1979, Hess et al 1972). Dies kann zu einer sogenannten späten Remorphinisierung und einer noch nach Stunden resultierenden Atemdepression führen (Mc Quay et al 1979, Adams und Pybus 1978, Becker et al 1976). Das Narkotikum diffundiert hierbei aus den stillen Rezeptoren, wie Haut, Muskulatur und inneren Organen in den Blutkreislauf zurück, um dort aufgrund der hohen Lipophilie schnell durch die Blut-Hirn-Liquorschranke zu diffundieren (Herz und Teschemacher 1971). Diese Tatsache bedingt eine lange postoperative Überwachung bzw. eine Applikation spezifischer Antagonisten.

Von den sehr wirkungsvollen spezifischen Antagonisten ist besonders das Naloxon zu erwähnen, welches die Fähigkeit besitzt, das Opiat von der Bindestelle in den zentral-nervösen Strukturen zu verdrängen und sich an seiner Statt zu setzen; hierdurch wird eine zentral induzierte Atemdepression aufgehoben. Aufgrund seiner hohen antagonistischen Potenz induziert der Antagonist jedoch auch eine schlagartige Aufhebung aller durch das vorangegangene Opiat induzierten Effekte. Durch den abrupten Wirkungseintritt des Antagonisten kann ein sogenanntes akutes Exzitations-Syndrom mit sympathischer Hyperaktivität, gefolgt von Tachycardie mit Hypertonus sowie einem erhöhten Sauerstoffbedarf, ausgelöst werden. Solche Effekte sind insbesondere für den coronarvorgeschädigten Patienten von Nachteil (Tamaka 1974, Flacke et al 1977, Patschke et al 1977, Piepenbrock et al 1977, Freye und Hartung 1982, Huse et al 1974) und können sogar in eine akute Herzinsuffizienz münden (Flacke et al 1977).

Der wesentlichste Nachteil dieses sonst so wirkungsvollen Antagonisten ist seine kurze Wirkdauer. Sie beträgt im Mittel nur 20 Minuten und macht eine fraktionierte Nachinjektion notwendig (Patschke 1978). Auch schwächere Antagonisten aus der Reihe der narkotisch wirksamen Analgetika mit antagonistischer Komponente, wie zum Beispiel das Pentazocin (Fortral^{R}) oder das Levallorphan (Lorfan^{R}) sind nicht in der Lage, eine spätere Remorphinisierung mit Sicherheit zu verhindern, zumal ihr antagonistischer Wirkeffekt in vielen Fällen unzureichend ist, den Agonisten von der Bindestelle zu verdrängen (De Castro 1975).

Auf der Suche nach Antagonisten mit optimalerem Wirkprofil ist ein Analgetikum, das Nalbuphine, mit gemischt-wirkenden Eigenschaften in den Blickpunkt gerückt. Chemisch weist es eine dem Naloxon verwandte Struktur auf. Die Substanz besitzt ähnlich wie Morphin 5 heterocyclische Ringe, wobei jedoch im Gegensatz zu dem "reinen" Antagonisten Naloxon am endständigen Stickstoff nicht eine Allyl-, sondern eine Cyclobutylmethylgruppe substituiert ist und ein Sauerstoffatom zu einer Hydroxygruppe reduziert wurde (Abb.).



Die Strukturformel des gemischt wirkenden Opioid Agonisten-Antagonisten Nalbuphin im Vergleich zu dem "reinen" Antagonisten Naloxon.

2. Pharmakologisches Profil des gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten Nalbuphine:

Bei einer relativen Wirkdauer von 3-6 Stunden scheint Nalbuphine Qualitäten in sich zu vereinen, die nicht nur für die Aufhebung narkotischer Effekte des Agonisten geeignet erscheinen, sondern aufgrund seiner analgetischen Potenz - die auf mg-Basis etwa der von Morphin entspricht (Beaver und Feise 1978)- in der postoperativen Phase auch die Einsparung von Analgetika ermöglicht. Dieser agonistischen Stärke, die im Vergleich zu Pentacozin 3-4 mal größer ist (Houde et al 1975, Tammisto und Tigerstedt 1977), steht ein antagonischer Wirkeffekt gegenüber, der 11 mal dem von Pentazocin und 0,04 mal dem von Naloxon entspricht (Schmidt und Vernier 1982, Tabelle 1).

Vorangegangene Studien am Tier (Di Fiazo et al 1981) und am Menschen (Magruder et al 1982) unterstreichen die Brauchbarkeit von Nalbuphine, eine opioid-induzierte Atemdepression aufzuheben, wobei besonders der lange Wirkeffekt der antagonistischen Teilkomponente als Vorteil hervorgehoben wird und dieser Substanz bei der Wahl eines Antagonisten der Vorzug gegeben wird.

Summenformel: $C_{21}NO_4H_{25} \cdot HCl$

vergleichende analgetische Stärke	antagonistische Stärke(Ratte
4,4 x Morphin	0,26 x Nalorphin
14 x Pentazocin	11 x Pentazocin
	0,04 x Naloxon

analgetische Stärke ED_{50} (mg/kg)

Maus	0.24
Ratte	0,059

antagonistische Stärke ED_{50} (mg/kg)

Maus	0,74
Ratte	0,50

akute Toxizität LD_{50} (mg/kg) i.v.

Maus	490
Ratte	182
Hund	140

t 1/2 β (Mensch) ca 5 Std

Tabelle 1

Pharmakologische Eigenschaften von Nalbuphine;
(-)-17-(cyclobutylmethyl)-4,5,α-epoxy-morphinan
-3,6α, 14-triol-hydrochlorid

3. Fragestellung der Studie:

3.1 Wirkung auf die Atmung

Da in der Anästhesie besonders die Beurteilung des antagonistischen Wirkeffektes zur Aufhebung einer opioid-induzierten Atemdepression von Bedeutung ist, wurde die Reaktion von Nalbuphine auf das Atemzentrum nach einer reinen Fentanyl-Narkose überprüft. Erst hierdurch kann eine Aussage über die praktische Bedeutung des Pharmakons nach einer Opioid-Narkose getroffen werden, was eine breite Anwendung rechtfertigt.

3.2 Wirkung auf den Kreislauf

Gleichzeitig ist es aber auch wichtig, etwaige Nebeneffekte u.a. auf den Kreislauf zu erfassen, um somit eine eventuelle kreislaufstimulierende Wirkung - wie sie vom Naloxon bekannt ist- aufzuweisen.

3.3 Cortikale Wirkeffekte (EEG)

Der Angriffsort sowohl zentraler Analgetika als auch ihrer Gegenspieler, der Antagonisten und der gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten, liegt primär in spezifischen Bindestellen im ZNS (Pert und Snyder 1973). Etwaige zentral-nervöse Effekte und deren cortikale Aktivitäten lassen sich mit Hilfe des Elektroencephalogramms (EEG) darstellen und können so objektiviert werden.

3.4 Zentralnervöse Funktionsleistung:

Die Güte einer Narkosetechnik wird nicht nur an ihrer ausreichenden analgetischen Tiefe und der geringen Beeinträchtigung von Herz und Kreislauf beurteilt. Vielmehr ist die nach einer Gasnarkose öfters zu beobachtende beeinträchtigte mnestische Leistung, welche als akutes Durchgangssyndrom gewertet werden kann, als Hinweis auf eine Funktionsbeeinträchtigung cortikaler Leistungen anzusehen. Eine solche Beeinträchtigung schlägt sich in dem sogenannten mnestischen Symptomenkomplex nieder, der durch die Symptom-Trias:

- Desorientiertheit
- Merkschwäche
- Konfabulation

charakterisiert ist. Auf orientierende Fragen zur Person, zur Zeit und zum Ort wird zwar bereitwillig, aber nicht richtig geantwortet. Diese, ursächlich als Folge einer metabolischen Störung des Hirngewebes anzusehende zeitlich begrenzte "Funktionspsychose" galt es, in der vorliegenden Studie mit Hilfe detaillierter Fragen beim Patienten postoperativ zu erfassen.

3.5 Nebenwirkungen

Da die gemischt-wirkenden Opioid-Agonisten, ähnlich wie Nalorphin, psychomimetische Nebeneffekte zu induzieren imstande sind (Houde et al 1975) galt es, neben eventuellen Orientierungsstörungen depressive Verstimmungen, Ängstlichkeit und eine effektive Reizbarkeit zu erfassen. Weitere Nebenwirkungen, wie Schmerzen, Übelkeit und Schwindel wurden durch direktes Befragen der Probanden postoperativ registriert.

Aufgrund der oben angeschnittenen Punkte war die Studie dahingehend ausgerichtet, folgende Fragen zu beantworten:

1. Ist Nalbuphine in der Lage,eine Fentanyl-bedingte Atemdepression in ausreichender Weise aufzuheben?
2. Kommt es nach einer Fentanyl-Narkose durch Nalbuphine zu stimulierenden Kreislaufeffekten?
3. Welche EEG-Veränderungen sind durch Nalbuphine nach einer Fentanyl-Narkose zu beobachten?
4. Ist die nach einer Fentanyl-Narkose beeinträchtigte mnestische Leistung durch Nalbuphine aufzuheben?
5. Welche Nebenwirkungen sind nach Nalbuphine zu registriere

4. Methodik:

4.1 Probanden:

Nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung gemäß der Übereinkunft von Helsinki erhielten 15 nicht prämedizierte Patienten (Tabelle 2), die sich orthopädischen Operationen (mittlere OP-Zeit: 95 min) unterziehen mußten, nach einer Fentanyl-Narkose (mittlerer Verbrauch 10,7 µg/kg/min) den gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten Nalbuphine (0,1 mg/kg i.v.).

Die Narkose wurde mit Etomidate (0,3 mg/kg) eingeleitet; anschließend erfolgte die Injektion von Fentanyl 50 µg/kg und unter Succinylcholin (1 mg/kg) die Intubation mit folgender Lachgas-Sauerstoff-Beatmung (3:1). Bei nachlassender Analgesie, d.h. bei Blutdruck- und/oder Frequenzanstieg wurde Fentanyl 25 µg/kg nachinjiziert. Nach Operationsende wurde mit Sauerstoff beatmet und die Fentanylwirkung mit Nalbuphine (0,1 mg/kg) antagonisiert.

lfd.Nr.:	Init.:	Gew.(kg)	Größe(cm)	Alter(Jahre)	Sex	ASA
1	G.,W.	78	177	48	m.	I
2	H.,A.	82	180	53	m.	II
3	E.,G.	75	183	19	m.	I
4	L.,E.	77	160	52	m.	II
5	L.,E.	56	155	69	w.	I
6	B.,F.	66	167	42	w.	I
7	C.,P.	61	165	45	m.	I
8	S.,R.	85	169	53	m.	II
9	Z.,D.	70	186	21	m.	I
10	W.,J.	49	165	23	w.	I
11	A.,J.	65	176	30	m.	I
12	P.,A.	72	170	56	m.	II
13	S.,U.	91	187	32	m.	I
14	W.,B.	60	172	32	w.	I
15	S.,B.	97	175	38	m.	II
	x	72,3	172,5	40,9		
	SD	13,3	9,3	14,6	m. = 11	
	SEM	3,4	2,4	3,8	w. 4	

Tabelle 2: Auflistung der an der Studie teilgenommenen Probanden nach Gewicht, Größe, Alter, Geschlecht und Allgemeinzustand.

4.2 Meßparameter:

4.2.1 Atemvariable:

Zur Beurteilung der Effektivität des gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten wurde im Vergleich zu zwei wachen präoperativen Kontrolluntersuchungen die ventilatorische CO_2-Antwort unter Rückatmung postoperativ im Abstand von 5-15-30-45 und 60 Minuten nach der Nalbuphine-Gabe gemessen. Hierdurch ist eine Beurteilung des Steigungswinkels der CO_2-Antwortkurve, d.h. der Empfindlichkeit des Atemzentrums auf CO_2-Reiz möglich. Desweiteren kann mit der CO_2-Rückatemtechnik die Ansprechschwelle des Atemzentrums auf einen fixen pCO_2 von 60 Torr bestimmt werden. Das Prinzip der CO_2-Rückatemtechnik zur Beurteilung der Reaktionsweise des Atemzentrums auf CO_2-Reiz ist schematisch in Abb. 2 dargestellt.

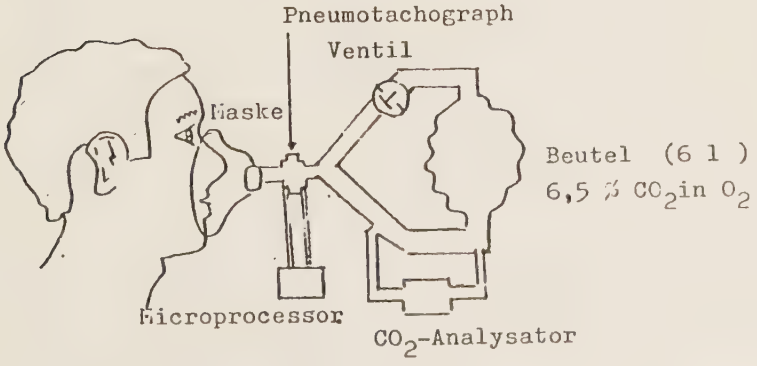


Abb.2
Schematische Darstellung zum Prinzip der CO_2-Rückatmung beim Menschen

Diese ursprünglich von Read und Mitarbeitern (1967) inaugurierte Methode der Atemminutenvolumenzunahme unter CO_2-Anstieg besteht darin, mit Hilfe eines 6 Liter fassenden Beutels (6,5 % CO_2 in Sauerstoff), der sich in einem geschlossenen Narkose-Kreissystem befindet, den Probanden über eine dicht sitzende Maske seine eigenen Exspirationsgase rückatmen zu lassen. Hierdurch kommt es zu einer stetigen Zunahme der CO_2-Konzentration in der Inspirationsluft. Diese Zunahme an CO_2(ΔPO_2) ist als Stimulus für das medulläre Atemzentrum anzusehen, wobei die Reaktion auf einen erhöhten PCO_2 in Form eines gesteigerten Atemminutenvolumens ($\dot{V}_E$) mit Hilfe eines Pneumotachographen zu registrieren ist.

4.2.2 Kreislaufparameter:

Der arterielle Blutdruck (systolischer, diastolischer, mittlerer) sowie die Herzfrequenz wurden alle 5 Minuten vollautomatisch mit dem Dinamap^R- Meßsystem oscillometrisch (Fa.Critikon; Hamburg-Norderstedt) erfaßt und registriert. Die Herzfrequenz wurde anhand der systolischen Blutdruckspitzen vom System rechnerisch pro Minute ermittelt.

4.2.3 Hirnelektrische Aktivitäten (EEG):

Bei der Beurteilung der Atmung spielt der Wachheitsgrad insofern eine bedeutende Rolle, als es beim Schlaf nur zu einer Rechtsverschiebung der CO_2-Antwortkurve kommt; eine zusätzliche Opioidgabe dagegen beeinträchtigt den Steigungswinkel der CO_2-Antwortkurve (Forrest und Belville 1964). Deswegen wurde das Elektroencephalogramm zur Beurteilung des jeweiligen Vigilanzzustandes abgeleitet.

4.2.3.1 Technik der EEG-Ableitung und Aufarbeitung der EEG-Daten:

Nach dem Ten-Twenty-System (Abb.3) wurde über den Ableitpunkten P_3-O_1 (Rechtshänder) bzw. P_4-O_2 (Linkshänder) mit Hilfe von Napfelektroden abgeleitet. Die Punkte P_3-O_1 wurden aus dem Grund gewählt, weil nach Bente (1964) eine Vigilanzänderung sich am deutlichsten im Bereich der Occipitalregion abzeichnet.

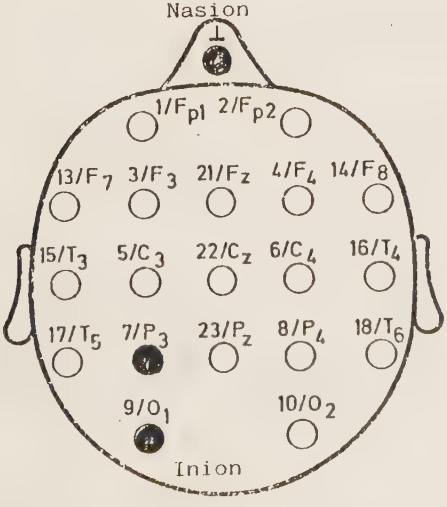


Abb.3
In Abhängigkeit von der Circumfrequenz des Kopfes, dem Nasion-Inion und dem Interaurikulärabstand erfolgt die Plazierung der Elektroden (Ten-Twenty-Syste für die EEG-Ableitung in der hierfür typischen Lokalisa

Durch Fixierung mit Kollodium der Ag/AgCl-Napfelektroden auf dem Skalp konnte die occipitale Aktivität abgeleitet und on-line zur Quantifizierung mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation (FFT) einem EEG-Trendmonitor (ETM 2002, Firma Schwarzer, München) zugeführt werden. Die indifferente Elektrode wurde hierbei an der Stirn fixiert.

Die Fast-Fourier-Transformation gestattet es, die jeweilige Leistungsanteile in den verschiedenen Frequenzbändern über einen bestimmten Zeitraum hin zu ermitteln. Das Gerät ist in der Lage, die Power-Anteile verschiedener Frequenzbänder sowohl graphisch als auch digital über eine Quantifizier-Einheit aufzuzeichnen. Der Frequenzbereich 0,25-32 Hz wird hierzu in einzelne Frequenzbänder unterteilt, wobei die x-Achse den Frequenzanteilen entspricht und die Ordinate die %-Leistungszu- bzw. Abnahme im Vergleich zur Kontrolle darstellt.

Frequenzbereich: 0,25 bis 4 Hertz = Delta-Band
Frequenzbereich: 4 bis 8 Hertz = Theta-Band
Frequenzbereich: 8 bis 12 Hertz = Alpha-Band
Frequenzbereich: 12 bis 20 Hertz = $Beta_{1+2}$-Band
Frequenzbereich: 20 bis 25 Hertz = $Beta_3$-Band
Frequenzbereich: 25 bis 32 Hertz = $Beta_4$-Band

Die Fast-Fourier-Transformation erlaubt über einen bestimmten Zeitraum (Epoche) die elektroencephalografische Aktivität dahingehend zu untersuchen, wieviele Anteile auf verschiedene Frequenzbänder zeitlich hintereinander entfallen. Anschließend

erfolgte über einen Plotter die Aufzeichnung der Energieanteile (mv^2) in den verschiedenen Frequenzbereichen zeitlich nacheinander, in Form sogenannter "quasi-perspektivischer" Spektren (Abb. 4).

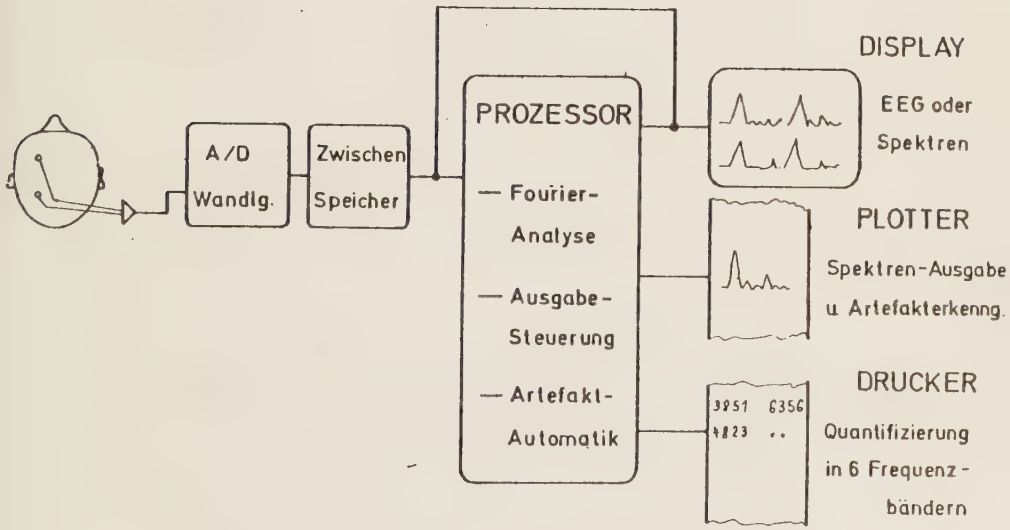


Abb. 4

Schematische Darstellung zur Funktionsweise des EEG-Trend Monitors und die Darstellung der Power-Spektren

4.2.3.2 Funktionsweise des EEG-Analysators:

Die Auswertung der elektroencephalografischen Daten erfolgt nach analog-digitaler Umwandlung (Abtastrate 128/sec, Auflösung 8 Bit) in Echtzeit von jeweils 8 Sekunden langen Epochen mit 7 Sekunden Überschneidung. Dreißig solcher Epochen werden nach Mittelwertbildung als Spektren in laufender Folge alle 2 Minuten über den Plotter ausgedruckt. Diese kontinuierliche "quasiperspektivische" Spektrendarstellung bietet die Möglichkeit, EEG-Verläufe in komprimierter Form zu übersehen. Zusätzlich werden neben der Aufzeichnung über den XY-Schreiber (graphische Darstellung) die jeweiligen Leistungsanteile der verschiedenen Frequenzbänder in Echtzeit alpha-numerisch alle Minute über eine sogenannte Quantifiziereinheit ausgedruckt (vergleiche Abb.4).

4.3 Versuchsablauf:

Wie bei den zwei Durchgängen im Wachzustand wurde nach der Injektion des gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten Nalbuphine in festen Zeitabständen nicht nur das Atemminutenvolumen auf CO_2-Reiz, die Veränderung der Kreislauf-Variablen, sondern auch kontinuierlich die Leistungsanteile in den jeweiligen EEG-Frequenzspektren registriert. Die Messungen wurden in einem Abstand von 5-15-30-45 und 60 Minuten nach der Injektion des Agonisten-Antagonisten durchgeführt, wobei die CO_2-Rückatemtechnik jeweils über einen Zeitraum von 5 Minuten bis zu einem endexspiratorischen PCO_2 bis maximal 9 % erfolgte. Die gemessenen exspiratorischen Volumnia ($\dot{V}_E$) wurden hierbei auf BTPS-Bedingung korrigiert (Körpertemperatur, aktueller Barometerdruck sowie Wasserdampfsättigung). Simultan wurden alle 5 Min sowohl die Blutdruck- und Atemfrequenzwerte registriert,

als auch alle Minute die elektroencephalographischen Aktivitäten abgeleitet. Zwischenzeitige Befragungen der Probanden erbrachten Hinweise zu eventuell zeitlich abhängigen kortikalen Funktionsbeeinträchtigungen sowie von Nebenwirkungen.

Die Bestimmung des endexspiratorischen PCO_2 erfolgte mit Hilfe eines Datex-Infrarotanalysators (CO_2-Datex, Firma Engström), wobei zur Kontrolle die ansteigenden PCO_2-Werte mit einem Schreiber kontinuierlich registriert wurden (Datex CR 100-Schreiber). Die Berechnung der jeweiligen Atemminutenvolumina erfolgte durch elektrische Integration des über einen Pneumotachographen gemessenen Atemflusses. Der Pneumotachograph (RDS-System) war einer dichtsitzenden Gummimaske aufgesetzt und ein Mikroprocessor berechnete automatisch aus dem Atemfluss das Atemminutenvolumen und die Atemfrequenz (RDS-Respirations-Überwachungssystem, Fa.Critikon, Hamburg-Norderstedt).

4.4 Datenanalyse:

Die Signifikanz der Versuchsdaten bezieht sich auf den Ausgangs-Wachkontrollwert, während für die statistische Auswertung der Student-t-Test für paarige Stichproben herangezogen wird. Eine Signifikanz der 5-15-30-45 und 60 Minuten-Werte nach der Injektion von Nalbuphine für die verschiedenen Variablen liegt im Vergleich zur Kontrolle dann vor, wenn $p \leqslant 0{,}05$ ist.

Die ventilatorische CO_2-Antwort wurde anhand der Beziehung zwischen alveolärem PCO_2 und Atemminutenvolumen nach dem Prinzip der kleinsten Quadrate berechnet. Die daraus sich ergebende Steigung der Geraden ($\Delta \dot{V}_e / \Delta PCO_2$) kann als Ausdruck der Empfindlichkeit des Atemzentrums auf einen CO_2-Reiz angesehen werden. Die Verminderung des Atemminutenvolumens auf einen fixen, erhöhten PCO_2-Wert von 60 Torr ($\dot{V}_E$ 60) im Vergleich zur Kontrolle spricht für eine Erhöhung der Schwelle (verminderte Ansprechbarkeit) des Atemzentrums auf CO_2-Reiz. Dieser fixe, erhöhte CO_2-Wert (PCO_2 = 60 Torr) wurde deshalb gewählt, weil er bei allen Rückatmungsversuchen durchlaufen wird und durch Interpolation errechnet werden kann. Dagegen ist der Schnittpunkt, der CO_2-Antwortkurve mit der x-Achse (Atemminutenvolumen = 0) nur durch Extrapolation zu erhalten und beinhaltet zu viele Fehlermöglichkeiten. Die jeweilige Steigungsänderung der CO_2-Antwortkurve als auch die Änderung des Atemminutenvolumens unter CO_2-Reiz wurde in Abhängigkeit zur Zeit nach der Injektion von Nalbuphine gesetzt, in Prozent umgerechnet und die jeweiligen Signifikanzen zum Ausgangswert (100 %) mit Hilfe des Student-t-Tests ermittelt. Desgleichen erfolgte die Berechnung der prozentualen Veränderungen der Kreislaufparameter (systolischer, diastolischer arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz) sowie die nach der Injektion auftretenden prozentualen Veränderungen der EEG-Leistungsanteile im Power-Spektrogramm. Diese zeitlich abhängigen Variablen werden im Vergleich zum wachen Kontrollwert gesetzt.

5. Ergebnisse:

5.1 Die CO_2-Antwortkurve unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose:

Bei einem mittleren Fentanyl-Verbrauch von 10,7 µg/kg/min über eine mittlere Operationsdauer von 95 min. bestand regelmäßig bei den Patienten eine zentral induzierte, vom Opiat herrührende Atemdepression. Bei 5 der 15 Patienten war sie nur dadurch aufzuheben, daß sie erst nach Aufforderung atmeten (=sogenannte "Kommandoatmung"). In allen anderen Fällen waren die Patienten nicht ansprechbar und wiesen eine totale Apnoe auf. Nach der Injektion des partiell wirkenden Antagonisten war innerhalb von 2 Minuten bei allen Patienten eine klinisch ausreichende Spontanatmung zu beobachten; desweiteren waren die Patienten voll ansprechbar. Die anschließend sofort durchgeführte CO_2-Rückatmung wies in der 5.Minute nach der Injektion von Nalbuphine im Vergleich zum wachen-Kontrollwert noch eine verminderte Empfindlichkeit des Atemzentrums auf CO_2-Reiz um minus 8 % auf (Abb.5, Tabelle 3).

Dieser Effekt zeigt in der 15.Minute nach der Injektion des Pharmakons eine deutliche Tendenz zur Rückbildung um anschließend in der 30. und 45. als auch in der 60.Minute post injectionem um 12 respektive 20 % den Kontrollwert zu überschreiten (Abb.5).

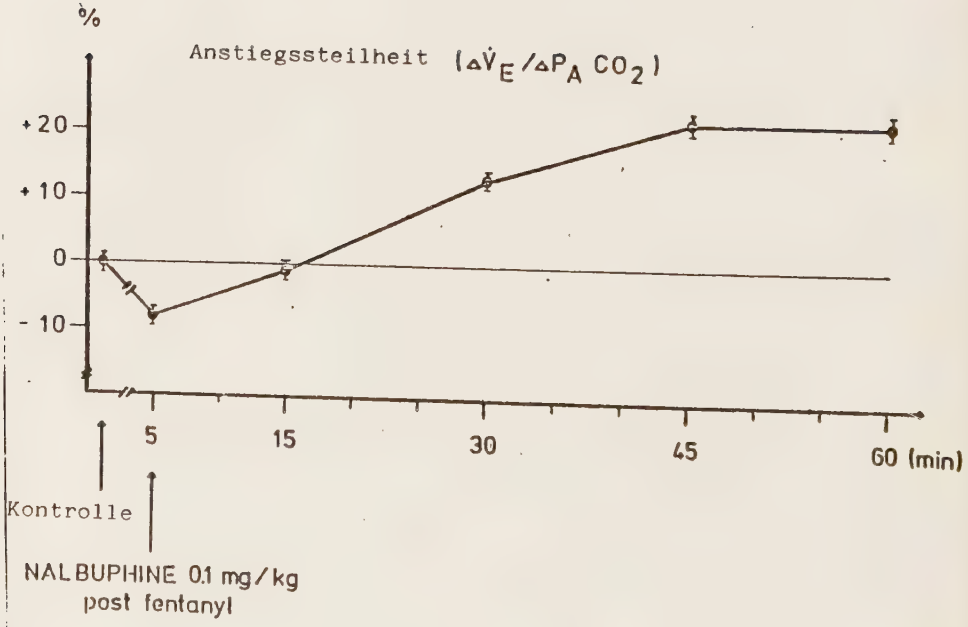


Abb. 5

Das zeitliche Verhalten des Steigungswinkels der CO_2-Antwortkurve unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose (Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler, n = 15)

	Steigung $\Delta \dot{V}_E/\Delta PCO_2$ (L x min^{-1} x mm Hg^{-1})						Atemminutenvolumen bei PCO_2 60 Torr = $\dot{V}_E$ 60 (L x min^{-1}					
	x	SD	SEM	%	Δ%	p-Wert	x	SD	SEM	%	Δ%	p-Wert
Kontrolle wach	1,274	0,595	0,159	100			38,24	14,996	4,008	100		
Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose												
5' später	1,169	0,654	0,181	91,8	- 8,2	n.s.	24,48	10,8	2,995	64,0	-36	0,02
15' später	1,273	0,925	0,257	99,9	- 0,1	n.s.	29,258	14,848	4,118	76,5	-23,5	n.s.
30' später	1,446	0,754	0,202	113,5	+ 13,5	n.s.	30,292	14,338	3,832	79,2	-20,8	n.s.
45' später	1,562	0,679	0,188	122,6	+ 22,6	n.s.	30,206	12,335	3,421	79,0	-21	n.s.
60' später	1,562	0,794	0,220	122,6	+ 22,6	n.s.	29,502	13,862	3,845	77,1	-22,9	n.s.

Tabelle 3

Die ventilatorische CO_2-Antwortkurve; Steigungswinkel und Atemminutenvolumen bei PCO_2 60 Torr unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose im Vergleich zum wachen-Kontrollwert (Mittelwert ± mittlerer Fehler, n = 15)

Dieser Effekt kann als eine Empfindlichkeitszunahme des Atemzentrums auf CO_2-Reiz gedeutet werden, ein Wert, der im Vergleich zur Kontrolle jedoch nicht signifikant ist. Anders verhält sich das Atemminutenvolumen bei einem PCO_2 von 60 Torr. Während in der 5.Minute nach der Injektion des analgetischen Antagonisten noch eine signifikante Verringerung um minus 38 % zum Kontrollwert besteht ($p < 0,02$), so ist doch in der folgenden Zeit das Atemminutenvolumen auf CO_2-Reiz durch eine zunehmende Tendenz zur Normalisierung charakterisiert (Abb.6). Eine totale Rückkehr zum wachen-Ausgangswert wird jedoch nicht erreicht; denn in der 15.Minute kommt es zu einer Stabilisierung des Effektes, wobei immerhin noch eine Verringerung um fast 22 % besteht. Diese Schwellenwerterhöhung des Atemzentrums auf CO_2-Reiz kann auch noch in der Folgezeit (30., 45. und 60.Minute nach Nalbuphine) beobachtet werden. Die Werte sind im Vergleich zur Kontrolle jedoch nicht signifikant (Tabelle 3, Abb.6).

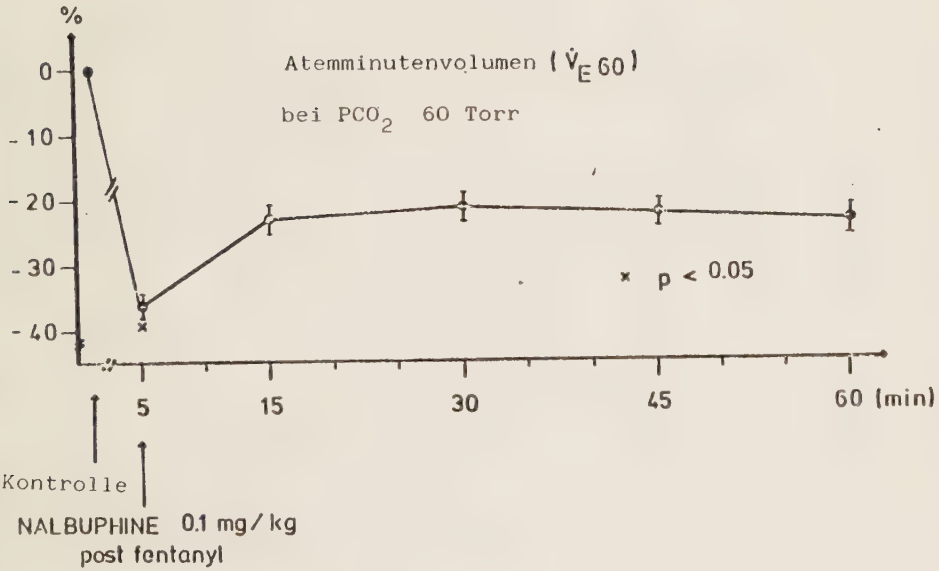


Abb. 6

Das zeitliche Verhalten des Atemminutenvolumens bei einem endexspiratorischen pCO_2 von 60 Torr unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose (Mittelwert ± mittlerer Fehler, n = 15)

5.2 Die Kreislaufvariablen unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose

Sowohl die cardiovaskulären Effekte, insbesondere der systolis der diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck als auch das zeitliche Verhalten der Herzfrequenz zeigen innerhalb von 5 Minuten nach der Injektion von Nalbuphine einen Anstieg. Während der systolische Wert im Mittel um 15 % ansteigt (Abb.7, Tabelle 4)und bis zur 30.Minute post injectionem noch signifikant erhöht bleibt ($p < 0,025$), ist er in der 45. und 60.Minute mit plus 7 % bzw 6 % im Vergleich zum Kontrollwert nicht mehr signifikant erhöht. Auch der diastolische Wert demonstriert sofort nach Nalbuphine-Injektion einen Anstieg um plus 17 %, eine Zunahme, die noch bis zur 45.Minute nach Nalbuphine-Gabe bestehen bleibt und erst in der 60.Minute post injectionem mit plus 10 % eine Tendenz zur Verminderung aufweist. Zu allen Zeiten nach Nalbuphine-Gabe ist jedoch der diastolische Blutdruck im Vergleich zum wachen Ausgangswert signifikant erhöht ($p<0,05$).

Das Verhalten dieser beiden Variablen spiegelt sich auch im mittleren arteriellen Druck wider , der in der 5.Minute nach Nalbuphine um 14 % zum Kontrollwert erhöht ist und erst in der 60.Minute mit plus 7 % eine abfallende Tendenz aufweist (Tabelle 4).

Die Herzfrequenz demonstriert ebenso wie die Druckparameter einen signifikanten Anstieg in der 5., 15. und 30.Minute nach Nalbuphine ($p < 0,005$) auf maximal 15 % zum Kontrollwert, um schließlich in der 45. Minute und in der 60.Minute den Ausgangswert fast wieder zu erreichen (Abb.7, Tabelle 4). Gemeinsam betrachtet sind alle diese Wirkeffekte von Nalbuphine auf den Kreislauf im Vergleich zum wachen-Kontrollwert besonders von der 5. bis zur 30.Minute post injectionem signifikant erhöht.

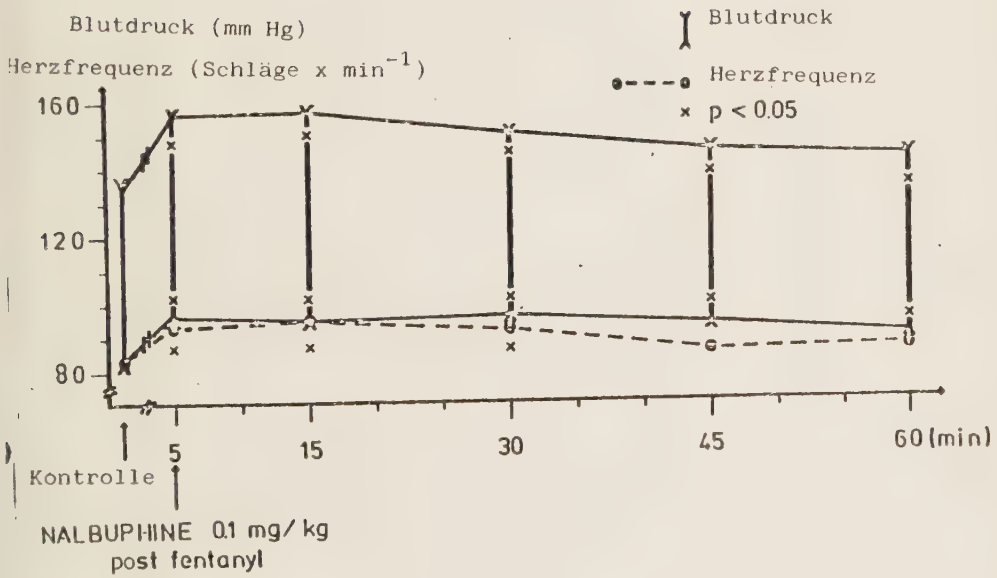


Abb. 7

Das Verhalten der Kreislaufparameter unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose (Mittelwert ± SEM, n = 15)

	Kontrolle wach	Zeit nach Nalbuphine (min.) 5'	15'	30'	45'	60'
systolisch	136	157	158	152	146	144
SD	13	24,7	23,2	18,2	18,1	14,7
SEM	3,4	6,8	6,0	4,9	4,7	3,8
%	100	115,4	116,2	111,8	107,4	105,9
Δ %		+15,4 p<0,025	+16,2 p<0,025	+11,8 p<0.025	+ 7,4 p<0,4	+ 5,9 p<0,4
diastolisch	82	96	93	96	94	90
SD	12,4	2,3	14,7	14,1	16,6	15,1
SEM	3,2	5,9	3,8	3,7	4,3	3,9
%	100	117,1	113,4	117,1	114,6	109,7
Δ %		+17,1 p<0,05	+13,4 p<0,005	+17,1 p<0,005	+14,6	+ 9,7 p<0,05
mittlerer Blutdruck	101	115	113	115	114	108
SD	12,0	22,7	18,5	16,3	17,2	13,5
SEM	3,1	6,3	4,8	4,4	4,4	3,5
%		113,9	111,9	113,9	112,9	106,9
Δ %		+13,9 p<0,001	+11,9 p<0,001	+13,9 p<0,01	+12,9 p<0,001	+ 6,9 p<0,1
Herzfrequenz	82	94	95	93	86	87
SD	15,0	20,4	19,2	19,3	17,9	17,5
SEM	3,9	5,7	5,0	5,2	4,6	4,5
%	100	114,6	115,9	113,4	104,9	106,1
Δ %		+14,6	+15,9 p<0,005	+13,4 p<0,05	+ 4,9 p<0,4	+ 6,1 p<0,4

Tabelle 4

Die Kreislaufeffekte von Nalbuphine nach einer Fentanyl-Narkose im Vergleich zum wachen Kontrollwert

5.3 Die EEG-Powerspektren unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose

Bei der Betrachtung der relativen Power-Anteile im Frequenzbereich 0,25-32 Hertz wird deutlich, daß im Vergleich zum wachen-Kontrollwert (100 %) die Fentanyl-Narkose eine Zunahme der Leistungen im langsamen Frequenzbereich Delta (0,25-4 Hertz) und Theta (4-8 Hertz) um 80 % respektive 150 % bedingt.

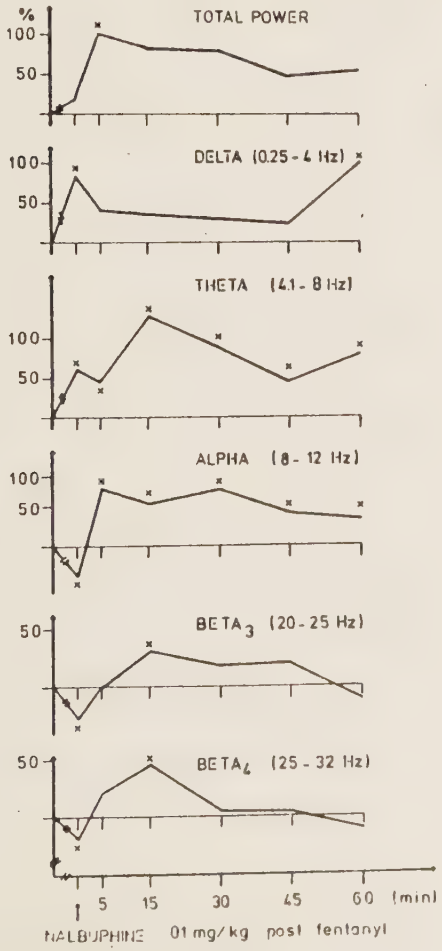


Abb.8

Die %-Veränderungen der verschiedenen Power-Frequenzspektren durch Nalbuphine unter einer Fentanyl-Narkose
im Vergleich zum wachen Kontrollwert

Entgegengesetzt verhalten sich die schnellen Frequenzanteile, die durch eine Abnahme in ihren Leistungsanteilen charakterisiert sind. So zeigt der Alpha-Bereich (8-12 Hertz) eine Verringerung um 45 %, während die extremen schnellen Frequenzbänder, wie $Beta_3$ (20-25 Hertz) sowie $Beta_4$ (25-32 Hertz) im Mittel durch eine Abnahme um ca. 30 % respektive 20 % charakterisiert sind (Abb. 8, Tabelle 5). Diese unter einer Fentanyl-Narkose typischen EEG-Effekte sind durch Nalbuphine insofern reversibel, als die langsamen Frequenzanteile abnehmen und die schnellen Frequenzbereiche eine Zunahme erfahren. Während das Delta- und Theta-Band in der 5. Minute nach Nalbuphine-Gabe im Vergleich zum Vorwert eine Verringerung auf 40 % aufweisen, ist der Alpha-Bereich durch eine Zunahme um 11 % sowie das $Beta_3$-Band um 30 % und das $Beta_4$-Band durch eine Zunahme um 40 % charakterisiert. Diese Umkehr der schnellen Leistungsanteile im Power-Spektrogramm erreicht in der 15.Minute post injectionem eine zusätzliche Steigerung insofern, als der Delta-Bereich um weitere 5 % abfällt und $Beta_3$ sowie $Beta_4$ um weitere 30 % bzw. 25 % zunehmen.

Dieser Anstieg in den schnellen Frequenzbereichen hält bis zur 45.Minute nach Nalbuphine an, um dann zur 60.Minute hin einen Abfall zum wachen Kontrollwert hin aufzuweisen (Abb.8). Dieser in der 45.Minute ausgeprägte Effekt wird durch eine Leistungszunahme im langsamen Frequenzbereich Delta mit plus 70 % und in Theta mit plus 80 % unterstrichen (Abb.8, Tabelle 5).

		intra-op.	5 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Total	$\bar{x}$	120,5	203,1	183,6	181,2	147,9	158,4
	SD	33,0	97,0	76,0	53,0	59,0	75,0
	SEM	13,5	36,6	28,5	21,7	22,2	28,3
δ	$\bar{x}$	183,8	141,1	135,0	131,0	124,0	201,8
	SD	58,0	74,0	59,0	51,0	74,0	88,0
	SEM	23,6	26,0	22,4	16,9	33,2	39,6
		$p < 0,02$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	$p < 0,05$
ϑ	$\bar{x}$	249,6	210,4	521,4	317,5	211,2	303,0
	SD	72,0	64,0	145,0	159,0	114,0	73,0
	SEM	27,3	28,3	64,9	79,7	46,7	42,3
		$p < 0,05$	$p < 0,02$	$p < 0,005$	$p < 0,01$	$p < 0,02$	$p < 0,01$
α	$\bar{x}$	54,4	171,5	152,9	176,0	139,4	130,2
	SD	33,0	68,0	57,0	49,0	35,0	29,0
	SEM	11,8	27,6	21,4	20,0	13,4	11,7
		$p < 0,01$	$p < 0,005$	$p < 0,005$	$p < 0,005$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
β_3	$\bar{x}$	72,7	100,4	128,7	117,9	120,3	91,0
	SD	27,0	27,0	24,0	44,0	26,0	32,0
	SEM	8,9	9,5	9,0	15,5	9,7	12,0
		$p < 0,02$	n.s.	$p < 0,02$	$p < 0,3$	n.s.	n.s.
β_4	$\bar{x}$	82,6	121,0	143,8	103,0	103,6	90,2
	SD	50,0	46,0	63,0	30,0	68,0	13,0
	SEM	16,7	17,6	23,7	12,2	22,0	5,6
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 5

Die zeitliche Veränderung in den relativen Energieanteilen der verschiedenen Power-Spektren nach Nalbuphine im Vergleich zum wachen Kontrollwert (= 100 %)

5.4 Beurteilung des klinischen Zustandes unter Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose

5.4.1 Die mnestische Leistung

Durch gezieltes Befragen der Probanden kurz nach Nalbuphine-Gabe zum Ort, zur Zeit und zur Person ist eine differenzierte Beurteilung der mnestischen Leistung möglich. Ein eventuelles "Durchgangssyndrom", welches mit einer Merkschwäche einhergeht, sowie eine zeitliche und örtliche Desorientiertheit ist hiermit sofort zu erfassen. Klinisch zeigt sich das "Durchgangssyndorm" recht uniform in einer Gedächtnisstörung, so daß eine einheitliche Beurteilung aller Probanden nach Nalbuphine-Gabe möglich ist. Mit dem Einsetzen der Spontanatmung ist bei allen Patienten der Wachheitsgrad soweit gesteigert, daß sie ansprechbar waren und auf gezielte Fragen zeitlich, örtlich als auch zur Person sofort und richtig antworten konnten.

5.4.2 Sonstige Nebenwirkungen:

Eine dysphorische Stimmungslage bzw. visuelle Halluzinationen wurden nicht angegeben. Andere Nebenwirkungen waren selten (Tabelle 6). In nur einem Fall kam es zu Übelkeit und Erbrechen 5 min. nach Nalbuphine-Gabe. 4 Patienten empfanden einen Wundschmerz, während Schwindel von 5 Patienten registriert wurde. Die Nebenwirkungen waren 10 min. später nur noch bei 3 Patienten augenfällig, während in der 45.Minute die Nebeneffekte sistierten. Besonders waren Zittern und Frösteln sowie

Schläfrigkeit bei der Hälfte aller Patienten augenfällig. Diese Effekte waren auch noch in der 30. Minute nach der Injektion des Antagonisten bei 6 respektive bei 5 Patienten vorhanden. Während das Zittern dann nicht mehr nachweisbar war, persistierte die Schläfrigkeit bis in die 60.Minute nach Nalbuphine-Injektion.

Nebenwirkungen	Minuten nach 0,1 mg/kg Nalbuphine i.v.				
	5'	15'	30'	45'	60'
Zittern	6	6	6	Ø	Ø
Frösteln	6	6	5	Ø	Ø
Schwindel	6	3	3	Ø	Ø
Unruhe	2	Ø	Ø	Ø	Ø
Übelkeit	1	Ø	Ø	1	1
Erbrechen	1	Ø	Ø	1	1
Wundschmerz	4	1	1	1	1
Schläfrigkeit	10	10	6	6	6

Tabelle 6

Die Nebenwirkungen von Nalbuphine nach Fentanyl-Narkose

n = 15

6. Diskussion der Ergebnisse:

6.1 Die Umkehr der opioid-bedingten Atemdepression durch Nalbuphine:

Opioide können einen zentral-depressorischen Effekt induzieren, der sich u.a. in einer Empfindlichkeitsverringerung des Atemzentrums auf die CO_2-Spannung im Blut niederschlägt. Dieser Effekt ist nach einer Oxymorphon-Narkose (Julien, 1981), nach Fentanyl-Gabe (Lehmann et al 1982), nach Morphin (Santiago et al 1979, Forrest und Belville 1964), nach Pethidin (Kaufmann et al 1979) sowie nach der Injektion gemischt-wirkender starker Agonisten mit schwacher antagonistischer Wirkung, wie z.B.Buprenorphin und Pentazocin (Klose et al 1982, Malischewski et al 1980) nachweisbar. Eine solche Empfindlichkeitsverringerung auf CO_2-Reiz kann durch reine Antagonisten, wie z.B.Naloxon, die das Opioid vom Rezeptor verdrängen, aufgehoben werden. Einen solchen Effekt demonstriert in der vorliegenden Studie auch Nalbuphine, wo der antagonistische Effekt seine maximale Wirkung in der 15.Minute nach der Injektion entfaltet. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Julien und Mitarbeiter (1982), die den atemdepressorischen Effekt einer Oxymorphonnarkose mit Nalbuphine erfolgreich antagonisierten. Ähnlich wie bei der vorliegenden Untersuchung kommt es auch dort zu einer Normalisierung der Anstiegssteilheit der CO_2-Antwortkurve, während der CO_2-Schwellenwert, d.h. der Wert, wo das Atemzentrum auf einen CO_2-Reiz mit einer Zunahme des Atemminutenvolumens reagiert, durch eine Rechtsverschiebung (=Schwellenwerterhöhung) charakterisiert ist. Dieser Effekt ist durch Nalbuphine nicht aufzuheben. Er wird durch die der Substanz eigenen Sedierung selbst bewirkt. Denn eine Rechtsverschiebung wird auch unter

alleiniger Injektion steigender Dosen von Nalbuphine (0,1-1,0 mg/kg) offensichtlich (Julien 1982, Gal et al 1982), wo im Gegensatz zu dem reinen Agonisten Oxymorphone nicht die Anstiegssteilheit der CO_2-Antwortkurve verändert wird, sondern es nur zu einer Schwellenwerterhöhung des Atemzentrums auf CO_2-Reiz kommt. Dieser Effekt des gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten Nalbuphine geht mit einer starken Schläfrigkeit einher, eine Nebenwirkung, die auch bei unseren Probanden in der postoperativen Phase deutlich ausgeprägt war.

Daß alleine mit Nalbuphine eine reine Opioidnarkose umgekehrt werden kann, wird auch von der Arbeitsgruppe um Magruder und Mitarbeiter (1982) gezeigt, wo sich nach einer Oxymorphon- bzw.Hydromorphonnarkose die arteriellen Blutgase innerhalb von fünf Minuten normalisierten. Ein antagonistischer Wirkeffekt war noch in der 6. bis 8.Stunde nach Nalbuphine offensichtlich , denn selbst nach dieser langen Zeitspanne schien eine "Remorphinisierung" an Hand der Blutgase nicht nachweisbar zu sein. Eine solche lange Wirkdauer war auch bei den eigenen Probanden in der späten postoperativen Phase offensichtlich, so daß die Gefahr der "Remorphinisierung" mit sekundärer Atemdepression, wie sie besonders nach Narkosen mit hohen Dosen von Fentanyl auftreten kann, nicht zu befürchten ist (Becker et al 1976, Mc Quay et al 1979, Downer et al 1967, Dunnbar et al 1967, Rigg und Goldsmith 1976).

6.2 Stimulierung der Kreislaufparameter durch Nalbuphine

Der Einsatz eines sogenannten reinen und stark wirkenden Opiat-Antagonisten vom Typ des Naloxons nach einer Opioid-Narkose kann neben der Aufhebung der Analgesie in ein akutes Entzugssyndrom münden (Wikler et al 1953). Dieses induziert eine Kreislaufstimulation mit Hypertonie und Tachycardie (Tanaka 1974, Huse et al 1974, Patschke et al 1977), welche selbst nach der Injektion kleinster Mengen des Opiat-Antagonisten (5 µg/kg) noch ausgelöst werden kann. Die kurze Wirkdauer des Naloxons im Mittel von 20 Minuten (Smith 1979) macht die wiederholte Applikation dieser Substanz notwendig, um eine spätere "Remorphinisierung" zu vermeiden. Obgleich Nalbuphine verläßlich einer späten Atemdepression vorzubeugen scheint, so muß doch auf die durch den narkotischen Antagonisten induzierte Kreislaufreaktion hingewiesen werden. Ähnlich wie bei den Untersuchungen von Magruder und Mitarbeitern (1982) kam es auch in der vorliegenden Studie zu einer mäßigen Blutdruck-erhöhung im systolischen und diastolischen Bereich um maximal 16 % sowie zu einer Herzfrequenz-Zunahme von maximal 15 %. Diese Effekte sind noch bis zur 45.Minute nach Nalbuphine-Injektionen signifikant vorhanden und können als Folge eines gesteigerten Sympathicustonus interpretiert werden. Obgleich die Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege als geringgradig und vorübergehend anzusehen sind, so könnten sie doch bei Patienten mit eingeschränkter Coronarreserve, über eine Erhöhung des myocardialen Sauerstoffbedarfs, zu sekundären Komplikationen führen. Vergleichsuntersuchungen mit Nalbuphine und Naloxon nach ähnlichen Opioidmengen liegen nicht vor; es ist jedoch bekannt, daß Naloxon

nach einer Fentanyl-Narkose (50 µg/kg) kurzfristig zu einer Vermehrung des myocardialen Sauerstoffbedarfs um fast 50 % führt (Piepenbrock et al 1977, Freye und Hartung 1982). Solche Effekte sind vor allem bei coronar vorgeschädigten Patienten zu vermeiden.

Nalbuphine scheint jedoch aufgrund seiner geringeren antagonistischen Stärke gegenüber Naloxon (0,04 mal Naloxon, Schmidt und Vernier 1980) nicht in der Lage zu sein, eine ähnliche Exzitationssymptomatik zu induzieren, da der Wirkanstieg nicht schlagartig,sondern allmählich erfolgt und erst nach 15 Minuten ein maximaler Wirkeffekt offenbar wird.

6.3 Umkehr der opioid-bedingten Bewußtseinseinschränkung durch Nalbuphine

Die EEG-Ableitung zur quantitativen Erfassung der pharmakodynamischen Wirkeffekte über einen gewissen Zeitraum hinweg, insbesondere die Beurteilung der EEG-Poweranteile in den verschiedenen Frequenzbändern, stellt eine Möglichkeit dar, die Wirkeffektivität zentral angreifender Pharmaka zu beurteilen.

Aus der klinischen Erfahrung her ist bekannt, daß die pharmakodynamischen Wirkeffekte von Substanzen in den seltensten Fällen mit den pharmakokinetischen Daten parallel verlaufen. Somit ist eine Beurteilung der Wirkdauer anhand der Kinetik einer Substanz nicht verläßlich (Lehmann 1982). Dies gilt insbesondere für Opioide, wo die Wirkung durch die Interaktion mit einem spezifischen Rezeptor ausgelöst wird und die jeweilige Pharmakakonzentration im Plasma als schlechter Repräsentant für die an der Bindestelle herrschende Substratkonzentration herangezogen werden kann.

Die in den eigenen Untersuchungen dargestellten EEG-Veränderungen und die davon abgeleiteten Power-Anteile in den verschiedenen Frequenzspektren zeigen kurz vor Beendigung der Fentanyl-Narkose durch Nalbuphine, im Vergleich zum wachen-Kontrollzustand, eine Dominanz der Leistung im Delta-Bereich bei gleichzeitigen niedrigen relativen Power-Anteilen in $Beta_3$, $Beta_4$ und Alpha. Diese EEG-Veränderungen sind typisch für die nach einem Opioid zu beobachtenden zentralen Wirkungen (Kubicki et al 1977, Schwilden und Stoeckel 1980, Sebel et al 1981), und kann als Schlafeffekt interpretiert werden.

Die Applikation von Nalbuphine zur Antagonisierung einer Fentanyl-Narkose führt gleichfalls zu einer Umkehr der Leistungsanteile in den einzelnen Frequenzbändern. Dies ist besonders in den schnellen Frequenzspektren von $Beta_3$, $Beta_4$ und Alpha durch eine Zunahme der Power charakterisiert, ein Effekt, der seine maximale Wirkung nach der 15.Minute offenbart. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verminderung der Leistungsanteile in dem langsamen Delta-Band. Diese Rückkehr von schnellen Aktivitäten kann als Indikator für eine postnarkotische Erholung angesehen werden, wie sie schon von Wauquier und Mitarbeitern (1982) bei Narkosen mit dem Fentanylabkömmling Alfentanil beobachtet werden konnte. Auch die mit der Aktivitätszunahme der schnellen Frequenzbereiche einhergehende Verringerung im Delta-Band kann als eine "Weckreaktion" aus der Opioid-Narkose gewertet werden.

Auffällig sind jedoch die zur 60.Minute nach Nalbuphine-Applikation wieder zunehmenden relativen Power-Anteile in Delta und Theta, die mit einer Abnahme

in $Beta_3$ sowie $Beta_4$ einhergehen. Dieser Effekt ist als sedierend-hypnotisch zu werten, wobei als auslösender Wirkmechanismus eine mögliche Interaktion mit sogenannten Kappa-Rezeptoren diskutiert werden kann. Diese unterscheiden sich von den μ-Bindestellen dadurch, daß sie nach der von Martin (1976) inaugurierten Hypothese primär Sedierung und Analgesie vermitteln. Eine Atemdepression dagegen ist bei dieser Rezeptorgruppe nicht beobachtet worden. Bezogen auf die Wirkweise von Nalbuphine scheint bis zur 45.Minute hin der antagonistische Wirkeffekt der Substanz vorrangig zu sein, wobei eine Verdrängung der Fentanylmoleküle vom hypothetischen μ-Rezeptor mit sekundär stimulierenden Kreislaufeffekten und einer Aufhebung der atemdepressorischen Nebenwirkung des Opioids im Vordergrund steht. In der späten postoperativen Periode scheint dagegen der agonistische Wirkeffekt von Nalbuphine vorzuherrschen. Es kommt dann nämlich zu einer vorherrschenden sedativ-hypnotischen Komponente, ein Effekt, der im EEG deutlich wird, während eine Kreislaufveränderung im Sinne einer exzitativen Symptomatik nicht mehr nachzuweisen ist und ein atemdepressorischer Effekt völlig fehlt.

Als Wirkort ist eine andere Bindegruppe, die Kappa-Subpopulation, zu diskutieren, die auch von anderen Untersuchern vermutet wurde (Di Fiazo et al 1982). Eine vorwiegend sedierende Wirkung geht jedoch vorrangig von den reinen Kappa-Agonisten, wie z.B. dem Bremazocine, aus (Freye et al 1983), eine Substanz, die ihren primären Wirkort vornehmlich in den tieferen Schichten des Cortex hat. Von dort ziehen efferente Fasern zum Thalamus, der die sensiblen Reize für den Cortex ausfiltert und wodurch eine analgetische Wirkung hervorgerufen werden soll (Goodman und Synder 1982)

Ein solcher Kappa-agonistischer Wirkeffekt ist auch von Nalbuphine beim Tier vermutet worden (Di Fiazo et al 1982), denn dort bedingte eine gemeinsame Verabreichung von Morphin, einem μ-Agonisten, und Nalbuphine bei der Ratte nicht eine additive analgetische Wirkung. Im Gegensatz zu der alleinigen Morphinapplikation führte nämlich die zusätzliche Nalbuphine-Gabe nur zu einer Verstärkung des Morphineffekts um 20 %, ein Wert, wie er nach alleiniger Nalbuphine-Gabe mit gleicher Dosis zu induzieren war. Hieraus ist abzuleiten, daß der gemischte Agonist-Antagonist Nalbuphine den Wirkeffekt von Morphin am sogenannten μ-Rezeptor antagonisiert,während die Substanz über eine andere Rezeptor-Population, die Kappa-Bindestellen, einen ihr eigenen agonistischen Wirkeffekt ausübt. Letzteres erklärt sehr gut die eigenen Untersuchungen, wo in der späten postoperativen Phase eine fast fehlende Schmerzsymptomatik bei den Probanden zu verzeichnen war. Aus der Studie wird aber auch offensichtlich, daß die den anderen gemischtwirkenden Agonisten-Antagonisten vom Typ des Nalorphins innewohnende dysphorische Nebenwirkung, die mit visuellen Halluzinationen einhergeht (Gilbert und Martin 1976), nicht zu beobachten war. Nalbuphine scheint somit, im Gegensatz zu Nalorphin, kaum mit den Sigma-Bindestellen, die dysphorische Nebeneffekte induzieren sollen, zu interagieren (Martin et al 1976).

7. Kritische Wertung der gewonnenen Ergebnisse

Bei den präklinischen Untersuchungen am Tier können Wirkungen und Nebenwirkungen von Substanzen im Detail untersucht werden. Sie lassen jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die Wirkeffekte am Menschen zu, so daß letztendlich erst über den kontrollierten Einsatz am Probanden eine endgültige Aussage über die Effektivität und den jeweiligen Nutzwert des Pharmakons für den klinischen Bereich getroffen werden kann. Die vorliegende Studie stellt somit unter Heranziehung zeitgemäßer technischer Möglichkeiten, bei der Vermeidung invasiver Meßmethoden, einen Beitrag zur Beurteilung der möglichen Anwendungsbereiche dieser neuen Wirksubstanz in der Anästhesie dar. Aus der Studie wird offensichtlich, daß das Pharmakon, welches in die Reihe der gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten eingeordnet werden kann, sehr wohl in der Lage ist, die Wirkeffekte eines potenten Agonisten, insbesondere die sekundäre Atemdepression und die Bewußtlosigkeit umzukehren. Hierbei sind die Nebenwirkungen, wie sie einem sogenannten reinen Opioid-Antagonisten vom Typ des Naloxons innewohnen und welche durch die Auslösung eines akuten Entzugssyndroms bzw. massiver Kreislaufeffekte charakterisiert sind, nicht nachzuweisen. Auch der den Agonisten-Antagonisten häufiger innewohnende psychomimetische Effekt scheint im Vergleich zu Pentazocin (Fortral^{R}) geringer zu sein (Jasinski und Mansky 1972, Tammisto und Tigerstedt 1977, Miller 1980). Insbesondere ist die Suchtpotenz dieses Agonisten-Antagonisten als gering einzustufen, da Nalbuphine ähnlich wie Nalorphin und Levallorphan das Morphin am Tier nicht substituieren kann, wogegen Pentazocin sehr wohl in der Lage ist, an die Stelle von Morphin zu treten (Holtzmann et al 1976).

Obgleich gegenüber Nalorphin die antagonistische Wirkkomponente beim Tier nur 1/2 mal so stark ist, erscheint Nalbuphine gegenüber Pentazocin jedoch 8 mal wirksamer (Blumberg et al 1968).

Diese Ergebnisse sowie die in der eigenen Studie gewonnenen Daten erlauben den vorsichtigen Schluß, daß das Pharmakon für die praktische Anwendung, insbesondere für die Aufhebung einer reinen Opioid-Narkose, von potentiellem Interesse ist. Es stellt somit im pharmakologischen Arsenal des Anästhesisten eine weitere Möglichkeit dar, situationsgerecht einen gemischt-wirkenden Agonisten-Antagonisten einzusetzen. Jedoch erst die nach breiter Anwendung in der Praxis gewonnenen Ergebnisse lassen eine Beurteilung zum endgültigen Nutzwert dieser Substanz in der Anästhesie zu.

DANKSAGUNG

Herrn P.D.Dr.med. Freye, Universität Düsseldorf, und Herrn Dr.med.Hartung, Oberarzt am Institut für Anästhesiologie der Universitätskliniken, danke ich für die mir entgegengebrachte Hilfestellung und Beratung bei der Durchführung der Studie.
Nur mit Hilfe ihrer Bemühungen bei der praktischen Durchführung konnten die Daten sinnvoll angeordnet und interpretiert werden.

8. Literaturverzeichnis:

1. Adams, A.P., Pybus D.A.:
   Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anesthesia
   Br Med J 1: 278-279, 1978

2. Arens, J.F., Benbow B.P., Ochsner i.L.:
   Morphine anesthesia for aortocoronary bypass procedures
   Anesth Analg 51: 901-907, 1972

3. Beaver W.T., Feise G.:
   Comparison of the analgesic effect of intramuscular oral nalbuphine in patients with postoperative pain
   Clin Pharmacol Ther 23: 108-109, 1978

4. Becker L.D., Paulson B.A., Miller R.D., Severinghaus J.U. Eger E.I.:
   Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia.
   Anesthesiology 44:291-296, 1976

5. Bente D.:
   Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilitätstonus. In: Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.); Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, p. 13-28, G.Thieme Verlag Stuttgart, 1964.

6. Bidwai A.V., Stanley T.H., Bloomer H.A.:
   Effects of anesthetic doses of morphine on renal function in the dog
   Anesth Analg 54: 357-360, 1975

7. Blumberg M., Dayton M.B., Wolf P.S.:
Analgesic properties of the narcotic antagonist EN - 2234
Pharmacologist 10: 189, 1968

8. Bovill J.G., Sebel P.S.L.:
Pharmacokinetics of high dose fentanyl. A study in patients undergoing cardiac surgery
Br J Anaesth 52: 795-802, 1980

9. De Castro J:
Antimorphiniques et anesthesie analgesique sequentielle
Ars Med 4: 597 1975

10. Di Fiazo C.A., Moscicki J.C., Magruder M.R.:
Anesthetic potency of nalbuphine and interaction with morphine in rats
Anesth Analg 60: 629-622, 1981

11. Downes J.J., Kemp R.A., Lambertsen C.J.:
The magnitude and duration of respiratory depression due to fentanyl and meperidine in man
J Pharmacol Exp Ther 158: 416-420, 1967

12. Dunber B.S:, Oxassapian A., Dreps R.D., Smith T.C.:
The respiratory response to carbon dioxide during innovar nitrous oxide anesthesia in man
Brit J Anaesth 39: 801-806, 1967

13. Eisenmann A.J., Martin W.R.:
Effect of morphine and nalorphine on serum-CO_2, serum-ph und respiratory rate in the decerebrate cat
Fed Proc 20 : 310, 1961

14. Flacke J.W., Flacke W.E., Williams G.D.:
Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high dose morphine anesthesia
Anesthesiology 47: 376-378, 1977

15. Flácke W.:
Some actions of morphine on the circulation
Fed Proc 24: 613, 1965

16. Forrest W.H., Belleville J.W.:
The effect of sleep plus morphine on the respiratory response to carbon dioxide
Anesthesiology 25: 137-141, 1964

17. Freye E.:
Cardiovascular effects of high doses of fentanyl, meperidine and naloxone in dogs
Anesth Analg 53: 40-47, 1974

18. Freye E., Hartung E.:
Naloxone induces exication of the cardiovascular system and a rise in myocardial oxygen consumption in fentanyl and meperidine anesthetized dogs
Acta Anesth Belg 33: 89-97, 1982

19. Freye E., Hartung E., Schenk G.K.:
Bremazocine: An opiate that induces sedation and analgesia without respiratory depression
Anesth Analg 64: 483-489, 1983

20. Gal T.J., Di Fiazo C.A., Moscicki J.:
Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine: a comparison with morphine
Anesthesiology 57: 367-374, 1982

21. Gilbert P.E., Martin W.R.:
The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog
J Pharmacol Expt Ther 198: 66-82, 1976

22. Goodmann R.R., Snyder S.H.:
Autoradiographic localization of kappa opiate receptors to deep layers of the cerebral cortex may explain unique sedative and analgesic effects
Life Sci 31: 1291-1294, 1982

23. Hasbrough I.D.:
The antagonism of morphine anesthesia by naloxone
Anesth Analg 50 : 954-959, 1971

24. Herz A., Teschemacher H.J.:
Activities and sites of antinociceptive action and kinetics of distribution following intravenous and intraventricular application
Adv Drugs Res 6: 79-119, 1971

25. Hess R., Stiebler G., Herz A.:
Pharmacokinetics of fentanyl in man and rabbit
Eur J Clin Pharmacol 4: 137-141, 1972

26. Holtzmann S.G., Shannon H.E., Schaefer G.J.:
Discriminative properties of narcotic antagonists
Psychopharmacol Commun 2: 15-18, 1976

27. Houde R.W., Wallenstein S.L., Roges A.:
Analgesic studies in cancer patients: SU-1973 B, nalbuphine, propiran and butorphanol. In: Report of 37th Annual Scientific Meeting of the Committee on Problems of Drug Dependance
Washington 168-172, 1975

28. Houde R.W.:
Analgesic effectiveness of narcotic agonist-antagonists
Brit J Clin Pharmacol 7, Supp 3: 2978-3085, 1979

29. Huse K., Hartung E., Nadjmabada M.H.:
Wirkung von Naloxone (Narcan) auf Kreislauf und Atmung nach Neurolept-Anaesthesie für neurochirurgische Operationen
Anaesthesist 23: 493-499, 1974

30. Jasinski D.R., Mansky P.A.:
Evaluation of nalbuphine for abuse potential
Clin Pharmacol Ther 73: 78-90, 1972

31. Julien R.M.:
Effects of nalbuphine on normal and oxymorphone-depressed ventilatory response to carbon dioxide challenge
Anesthesiology 57, Supp 3: A 320, 1982

32. Klose R., Ehrhardt A., Jung R.:
The effect of buprenorphine and tramadol on CO_2 response after general anesthesia
Symposion on the pharmacology of anesthetics
Milano, September 1982

33. Kubicki S.T., Freund G., Schoppenhorst M.:
Fentanyl und Sulfentanil im elektroenzephalographischen Vergleich
Anästhesist 26: 333-342, 1977

34. Lehmann K.H., Neubauer M.L., Mainka F., Daub D.:
Antwort nach Fentanyl und Alfentanil
Deutscher Anästhesie-Kongress Wiesbaden, 1982

35. Lin W.S., Bidwai A.J., Stanley T.H. et al:
Cardiovascular dynamics after large doses of fentanyl and fentanyl plus N_2O in the dog
Anesth Analg 55: 168-172, 1976

36. Löwenstein E., Hallowell P., Levine F.H. et al:
Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man
N Engl J Med 281: 1389-1393, 1969

37. Löwenstein E.:
Morphine "anesthesia"- A perspective
Anesthesiology 35: 563-565, 1971

38. Mc Quay H.J., Moore R.A., Paterson G.M.C., Adams A.P.:
Plasma fentanyl concentrations and clinical observations during and after operation
Br J Anaesth 51: 543, 530 1979

39. Magruder M.R., Delaney R.D., Di Fiazo C.A.:
Reversal of narcotic induced respiratory depression with nalbuphine hydrochloride
Anesth Rev (im Druck)

40. Malischewski C.M., Sybrecht G.W., Fabel H.:
Einfluß von starken Analgetika auf den Mundokklusionsdruck und die ventilatorische CO_2-Antwort
Anaesth Intensivther Notfallmed 15: 470-478, 1980

41. Martin W.R., Eades C.G., Thomson J.A., Huppler R.E., Gilbert P.E.:
The effect of morphine- and nalorphine-like drugs in the non dependent and morphine-dependent chronic spinal dog
J Pharmacol Expt Ther 97: 517-532, 1976

42. Miller R.R.:
Evolution of nalbuphine hydrochloride
Am J Hosp Pharm 37: 942-949, 1980

43. Murphy M.R., Olson W.A., Hug C.C.:
Pharmacokinetics of ^{3}H-fentanyl in the dog anesthetised with enflurane
Anesthesiology 50: 13-19, 1979

44. Osheimer G.W., Shanahan E.A., Jugton R.A. et al:
Effects of fentanyl and droperidol on canine left ventricular performance
Anesthesiology 42: 288-291, 1975

45. Patschke D.:
Naloxon: Eine klinische Untersuchung zur Frage der Dosierung
Prakt.Anaesth. 13: 127-134, 1978

46. Patschke D., Eberlein H.J., Hess W., Tarnow J., Zimmermann G.:
Antagonism of morphine with naloxone in dogs: Cardiovascular effects with special reference to coronary circulation
Brit J Anaesth 49: 525 1977

47. Piepenbrock S., Hempelmann G., Peters H.:
Veränderungen der Hämodynamik, der Herzinotropie und des myokardialen Sauerstoffverbrauchs nach Antagonisierung von hohen Dosen Fentanyl mit Naloxon
Prakt Anaesth 12: 275-287, 1977

48. Read D.J.C.:
A clinical method for assessing the ventilatory response to carbone dioxide
Aust Ann Med 16: 20-32, 1979

49. Rigg J.R.A., Goldsmith C.A.:
Recovery of ventilatory response to carbon dioxide after thiopentone, morphine and fentanyl in man
Can Anaesth Soc J 23 : 370-382, 1976

50. Santiago T.X., Johnson J., Riley D.I., Edelmann N.H.:
Effects of morphine on ventilatory response to exercise
J Appl Physiol 47: 112-118, 1978

51. Smith T.C.:
Comparison of naltrexone and naloxone in man
Anesthesiology 51, Supp 3: 373, 1979

53. Sebel P.S., Bovill J.G., Wauquier A., Rog.P.:
Effects of high dose fentanyl anesthesia on the electroencephalogramm
Anesthesiology 55 : 203-211, 1981

54. Schmidt W.K., Vernier V.G.:
Aspects of the pharmacology of nalbuphine
7th World Congress of Anaesthesiologists, Hamburg W-Germany, September 1980

55. Schwilden H., Stoeckel H.:
Untersuchungen über verschiedene EEG-Parameter als Indikatoren des Narkosezustands
Anesth. Intensivther Notfallmed 15: 279-286, 1980

56. Stanley T.H., Berman L., Green O. et al :
Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary surgery: Plasma catecholamine and cortisol responses
Anesthesiology 51: S1 139, 1979

57. Stanley T.H., Gray N.H., Isern-Amaral J. et al:
Comparison of blood requirements during morphine and halothane anesthesia for open-heart surgery
Anesthesiology 41: 34-28, 1974

58. Stanley T.H., Philbin D.M., Coggins C.H.:
fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery: Cardiovascular and antidiuretic hormone responses
Can Anaesth Soc J : 168-171, 1979

59. Stanley T.H., Webster L.R.:
Anesthesic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man
Anesth Analg 57: 411-416, 1969

60. Stoelting R.K., Gibbs P.S.:
Hemodynamic effects of morphine and morphine-nitrous oxide in valvular heart disease and coronary artery disease
Anesthesiology 38: 45-52, 1973

61. Tammisto T., Tigerstedt I.:
Comparison of the analgesic effects of intravenous nalbuphine and pentazocine in patients with postoperative pain
Acta Anesth Scand 21: 390-394, 1977

62. Tanaka G.Y.:
Hypertensiv reaction to naloxone
JAMA 288 : 25-26, 1974

63. Van Bever W.F.M., Niemegeers C.J.E., Schellekens K.H.L., Janssen P.A.J.:
N-4 substitued 1-(2-Arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin
Adv Drugs Res 26: 1548-1556

64. Vasco, Henney R.P., Brawley R.K. et al:
Effects of morphine on ventricular function and myocardial contractile force
Am J Physiol 210: 329-334, 1966

65. Wikler A., Frazer H.F., Isabell H.:
N-allylmorphine effects of single doses precipitation of acute abstinence syndromes during addiction to morphine, methadone or heroin in man
J Pharmacol Exp Therap 109: 8 1953

Lebenslauf

Am 5.6.1940 wurde ich als Tochter des Offiziers Basilios Zoupanos und seiner Ehefrau Maria, geborene Kostelletu, auf der Insel Kordu/Griechenland, geboren.
Von 1946 bis 1952 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Mädchen-Gymnasium in Korfu, das ich mit Erlangung des Abiturs verließ.
Unmittelbar danach ging ich nach Deutschland, wo ich am Goethe-Institut bei München meine deutschen Sprachkenntnisse vervollständigte. Ab dem Wintersemester 1958 studierte ich zunächst in München, dann in Freiburg und zuletzt an der Universität in Düsseldorf Medizin. 1960 legte ich das Vorphysikum, 1963 die ärztliche Vorprüfung und 1966 die ärztliche Prüfung ab.
Vom 1.11.1966 bis Februar 1967 war ich Medizinalassistentin zunächst im St.-Irmgardis Krankenhaus in Sünteln und anschließend im Wilhelm-Anton-Hospital in Goch/Ndrrh..
Am 1.10.1967 bis 6.3.1974 stand ich in der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin ebenfalls im Krankenhaus Goch, wo ich noch ein weiteres Jahr als Fachärztin für Innere Medizin tätig war.
Seit dem 1.10.1975 bin ich in einer Gemeinschafts-Landpraxis in Glandorf niedergelassen. Seit dieser Zeit besitze ich auch die deutsche Staatsangehörigkeit.
Sowohl in Sünteln wie in Goch als auch in Glandorf habe ich mich mit der Anästhesie beschäftigt.